

Фармакодинамика

Фармакодинамика

– раздел фармакологии, изучающий биологические эффекты веществ, локализацию, механизмы и виды их действия, зависимость действия от различных факторов, изменение действия при повторном и комбинированном применении.

Фармакологический эффект

– это любые изменения метаболизма и функции клеток, органов или систем организма, возникающие под влиянием лекарственного средства.

Механизм действия

– способ, которым реализуются фармакологические эффекты.

Локализация действия

– места преимущественного действия лекарственных веществ в организме.

Основные механизмы действия

1. Физические и физико-химические механизмы.

- Например – изменение проницаемости и других качеств клеточных оболочек вследствие растворения в них лекарственного вещества или адсорбции его на поверхности клетки; изменение коллоидного состояния белков и т. п.

2. Химические механизмы.

- Лекарственное вещество вступает в химическую реакцию с составными частями тканей или жидкостей организма, ферменты, мембраны клеток или прямо взаимодействуют с веществами клеток.

3. Влияние на активность ферментов.

При повышении или угнетении активность ферментов, изменяется метаболизм, а значит и функция органов.

4. Физико-химическое действие на мембраны клеток

связано с изменением мембранного потенциала нервных и мышечных клеток,

за счёт изменения транспорта ионов (антиаритмические, противосудорожные)

5. Прямое химическое взаимодействие

с небольшими молекулами или ионами внутри клеток.

Например – антидотная терапия при отравлении химическими веществами.

6. Действие на специфические рецепторы.

- **Рецепторы** (от лат. *recipere* - получать) – специальные клеточные структуры, обеспечивающие взаимодействие между лекарственным веществом и организмом.
- Рецепторы – это функционально активные макромолекулы, в основном **белки**, которые взаимодействуют с различными веществами (медиаторами, гормонами и другими биологически активными веществами).
- Так как рецепторы взаимодействуют с определенными веществами, их называют **специфическими**.

6. Действие на специфические рецепторы.

- Взаимодействие между веществом и рецептором осуществляется за счет образования межмолекулярных связей разного типа: водородных, ионных, и др.
- Большинство межмолекулярных связей через определенное время распадаются, что обуславливает обратимое действие большинства лекарственных средств.
- При взаимодействии лекарственных соединений с рецептором возникают многочисленные эффекты.

- Лекарственный препарат, имея структуру, близкую к метаболиту (медиатору), взаимодействует с рецептором, вызывая его **возбуждение** (имитируя действие медиатора).

Такие препараты называют **агонистами**.

- Лекарственный препарат, подобный по структуре метаболиту, но препятствующий ему связаться с рецептором, называют **антагонистом**. Действие их противоположно медиатору.

Разновидности рецепторов

<i>Рецепторы</i>	<i>Подтипы</i>
Аденозиновые рецепторы	A1, A2, A2B, A3
Альфа 1 - Адренорецепторы	Альфа1А, альфа 1В, альфа1С
Альфа2-Адренорецепторы	Альфа2А, альфа2В, альфа2С
Бета-Адренорецепторы	Бета1, бета2, бета3
Ангиотензиновые рецепторы	АТ1, АТ2
Брадикининовые рецепторы	В1, В2
ГАМК-рецепторы	GABAa, GABAб, GABAс
Гистаминовые рецепторы	H1, H2, H3
Дофаминовые рецепторы	D1, D2, D3, D4, D5
Лейкотриеновые рецепторы	LTB4, LTC4, LTD4
M-холинорецепторы	M1, M2, M3, M4
N-холинорецепторы	Мышечного типа, нейронального типа

Разновидности рецепторов

<i>Рецепторы</i>	<i>Подтипы</i>
Опиоидные рецепторы	μ, δ, κ
Простаноидные рецепторы	DP, FP, IP, TP, EP1, TP2, TP3
Пуриновые рецепторы P	P2X, P2Y, P2Z, P2T, P2U
Рецепторы возбуждающих аминокислот (ионотропные)	NMDA, AMPA, каинатные
Рецепторы нейропептида Y	Y1, Y2
Рецепторы предсердного натрийуретического пептида	ANPA, ANPB
Серотониновые рецепторы	5-HT1(A-F), 5-HT2(A-C), 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5 (A-B), 5-HT6, 5-HT7
Холецистокининовые рецепторы	ССК-А, ССК-В
Имидазолиновые рецепторы	I1, I2

Виды действия ЛС

- **Местное действие** проявляется на месте его нанесения (введения).
- **Системное (резорбтивное от лат. resorbeo – поглощаю) действие** – это эффекты, которые лекарственное вещество вызывает после всасывания в кровь или непосредственного введения в кровотоки и распределения в организме.

Виды действия ЛС

- **Прямое действие** лекарственных веществ – это действие при непосредственном контакте вещества с тканями. Оно всегда первично.
- В результате прямого действия лекарств могут возникать вторичные процессы в других тканях и органах – **непрямое действие**. Оно всегда вторично.
- **Избирательное действие (селективность)** – влияние только на ограниченную группу клеток или органов.

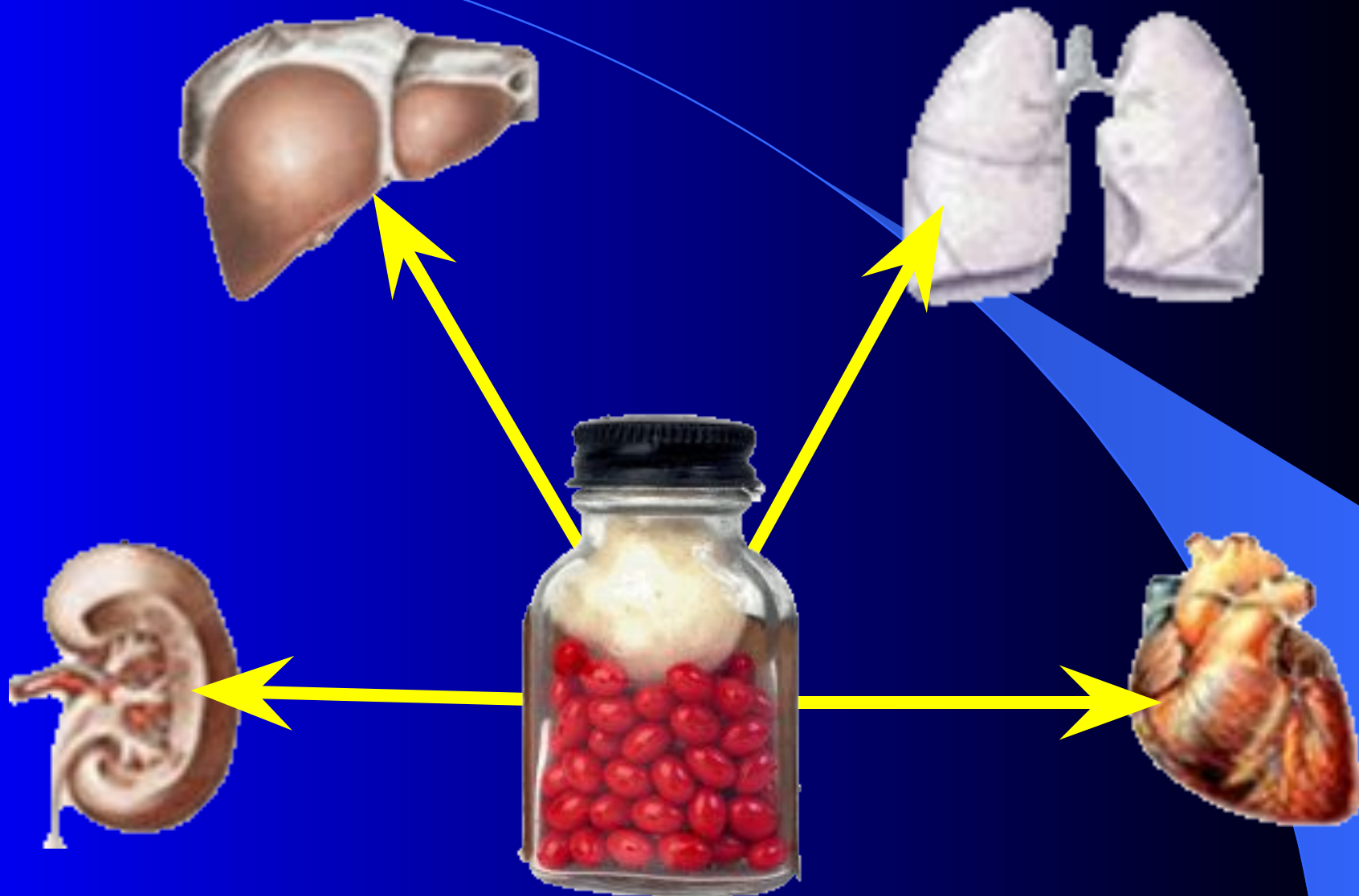
Виды действия ЛС

- **Рефлекторное действие** – это не прямое действие лекарств через чувствительные нервные рецепторы, возбуждение которых приводит к изменениям функционального состояния соответствующих органов.

Рецепторы могут быть расположены как на поверхности тела (кожа, слизистые оболочки), так и во внутренних структурах организма (хемотрецепторы каротидных клубочков, эндотелия сосудов и др.).

Виды действия ЛС

- **Основное** (главное, желаемое) – это то действие ЛС, которое используется при данном заболевании у данного больного.
 - **Побочное** — это (как правило, нежелательное) действие, которое не требуется в данной ситуации и может стать причиной осложнений.
- В узком смысле, побочное действие – это отрицательные фармакологические реакции.



Лекарственное средство

Виды действия ЛС

- **Сопутствующее лечебное** действие — действие лекарственного вещества, также оказывающее терапевтический эффект (усиление функции почек при применении сердечных гликозидов и др.).

Токсическое действие

возникает при абсолютной или относительной передозировке лекарственных или токсических средств.

- Степень проявления токсических эффектов зависят от химического строения веществ, их дозы, пути введения и длительности применения.

Наиболее частые виды токсического действия:

- Гепатотоксическое;
- Нефротоксическое;
- Кардиотоксическое;
- Нейротоксическое;
- Ототоксическое и т.д.

Токсическое действие при беременности

- Приемы некоторых лекарств в начале беременности (особенно в первые 12 недель) могут быть причиной нарушения внутриутробного развития плода и появления **врожденных уродств**.
- Такое действие лекарственных веществ называется – **тератогенное** (teras – урод; genesis – рождение).

- Неблагоприятное действие веществ на эмбрион, не приводящее к появлению уродств, называется **эмбриотоксическое действие**.
- В более поздние сроки беременности (свыше 12 нед) неблагоприятное действие фармакологических веществ на плод, не сопровождающееся возникновением уродств, называется **фетотоксическое действие** (от лат. fetus — плод).

Факторы, влияющие на действие ЛС в организме

1. Фармакокинетические факторы, свойственные каждому препарату.

- Химические свойства;
- Физические свойства;
- Лекарственная форма;
- Способ введения;
- Доза.
- От них, в свою очередь, зависят: скорость всасывания или абсорбции, биотрансформации, экскреции (препарата, лекарственного средства).

2. Физиологические факторы, свойственные индивидуальному организму.

- **а) Возраст.** С возрастом меняется чувствительность больного к ЛС. Особенно сильно это проявляется у лиц крайних возрастных групп: новорожденных и людей старше 60 лет.
- **б) Масса больного.** Известно, что чем больше масса, тем выше доза. Поэтому ЛС дозируют в (мг/кг).

- **в) Пол.** Выявляется разная чувствительность мужчин и женщин к некоторым веществам, что объясняется различием метаболизма, разницей удельного веса жировой прослойки и т.п.
- **г) Состояние организма.** Действие ЛС на организм после существенной физической нагрузки будет иным, чем без таковой.
- **д) Биологические ритмы** (суточные, месячные, сезонные, годовые, и др.) оказывают самое серьезное влияние на действие ЛС в организме.

- 3. Патологические факторы.** Например, действие ЛС существенно изменяется при гипо- и гипертермии, при инфекционных заболеваниях, при изменении функционального состояния ЦНС и т. д.
- 4. Генетические факторы.**
- 5. Внушабельность больных или плацебо эффект.** Плацебо (пустышка) - это индифферентное вещество в лекарственной форме, имитирующей определенное ЛС. **Эффект плацебо** – это эффект, вызываемый не специфическими свойствами препарата, а **фактом применения** препаратов, который воздействует психологически.

- Физиологические факторы:
- а - возраст - дети часто более чувствительны к вызываемым лекарствами изменениям в водном и электролитном обмене, кислотно-щелочном балансе; пожилые больные могут необычно реагировать из-за нарушений распределения, инактивации и выведения лекарства вследствие возрастных анатомических и физиологических изменений в организме, а также из-за сопутствующих заболеваний;
- б - пол: женщины, особенно во время беременности, могут быть более чувствительными к лекарствам;
- хронестезия и хронергия; хропестезия - циклические изменения в чувствительности биологических систем организма к лекарствам (циркадные изменения - в течение суток; циркатригентантные - в течение месяца, цирканнуальные - в течение года); хропергия - ритмические изменения в биосистемных эффектах, в частности в эффективности лекарств; учет хронергии позволяет определять время достижения оптимального эффекта при минимальном риске побочных эффектов, например гормональных препаратов.
- Особенности индивидуальной фармакокинетики лекарств.
- Время приёма лекарств в зависимости от приёма и характера пищи, влияния факторов внешней среды.
- Генетические факторы, влияющие на биоусвояемость и эффективность лекарств.
- Лекарственное взаимодействие при приёме нескольких лекарств.
- Сопутствующие патологические изменения в органах (печень, почки, желудочно-кишечный тракт).
- Чувствительность больного к лекарству.
- Приверженность больного назначаемому врачом лечению.

Доза. Виды доз.

- **Доза** – это количество ЛС на 1 приём (разовая доза).
- Различают пороговые, терапевтические и токсические дозы.



«Всё есть яд,
ничего не лишено
ядовитости, и всё
есть лекарство.

Лишь только доза
делает вещество
ядом или
лекарством».

Парацельс



Виды доз:

- **Минимальная терапевтическая (пороговая) доза** – это минимально возможное количество лекарства, которое может оказать лечебное действие.
- Если дозы ниже пороговой, полезное, лечебное действие не проявляется.

- Для ядовитых и сильнодействующих средств устанавливаются специальными постановлениями Государственного фармакопейного комитета так называемые **высшие терапевтические дозы** (разовая и суточная), сокращенно – В. Р. Д. и В. С. Д.
- **Высшая разовая доза** – это самое большое количество ЛВ, которое можно принять за 1 раз.
- **Высшая суточная доза** – это самое большое количество ЛВ, которое можно принять за 1 сутки.

- **Курсовая доза** – самое большое количество ЛВ, которое можно принять за курс лечения.
- Все эти дозы ограничивают максимально допустимый предел доз, выше которого начинается уже **токсическое действие**.
- Дозы, вызывающие отравление, называются **токсическими**; приводящие к смертельному исходу – **летальными** (от лат. letum – «смерть»).

Широта терапевтического действия

- – это диапазон между пороговой и минимальной токсической дозой.
- Чем больше широта терапевтического действия препарата, тем меньше опасность возникновения токсических явлений в процессе лечения.

- Для лечебных целей используются **терапевтические** дозы, которые выше пороговой, но не вызывают отравления, то есть находятся в пределах широты терапевтического действия.
- **Средние терапевтические дозы** — это дозы, применяемые в медицинской практике и дающие хороший терапевтический эффект.

- В некоторых случаях, когда ЛВ медленно всасываются, их действие нарастает постепенно.

Поэтому в начале курса лечения применяют **ударную дозу**, т.е. заведомо большую, близкую к В.Р.Д., за счёт чего быстрее создаётся необходимая терапевтическая концентрация в организме и ускоряется эффект.

Применение таких доз в дальнейшем опасно, поэтому их снижают до **поддерживающей дозы** (поддерживает нужную концентрацию).

Изменение действия ЛС при повторном применении

Кумуляция (лат. simulatio накопление, увеличение)

– усиление действия лекарственных средств при их повторных введениях в одних и тех же дозах.

Кумуляция

```
graph TD; A[Кумуляция] --> B[материальная]; A --> C[функциональная]
```

материальная

функциональн
ая

Материальная кумуляция

– непосредственное накопление ЛВ в организме.

- Характерна для веществ, которые медленно метаболизируются и недостаточно полно выводятся из организма.
- В связи с этим при повторных введениях в организме **постепенно нарастает концентрация** таких веществ, что сопровождается усилением их эффекта и может приводить к развитию интоксикации.

Функциональная кумуляция

- – **суммация эффектов, без накопления самого ЛВ.**
- Характерна, в основном, для сильнодействующих психотропных веществ.
- Эти вещества выводятся из организма быстро, но вызванные ими функциональные изменения не исчезают к повторному приему. На этом фоне последующая доза усиливает эффект.
- Пример функциональной кумуляции — нарушение психики и деградация личности при алкоголизме и наркомании.

Привыкание (толерантность, лат. *tolerantis* — терпение)

– это снижение чувствительности к препарату после его повторного введения.

– это частичная или полная потеря терапевтического (лечебного) эффекта при длительном применении лекарственного средства без явлений лекарственной зависимости (пристрастия).

- Быстрое снижение эффективности лекарственного средства после повторного введения, которое развивается в течение времени от нескольких минут до одних суток, называется **тахифилаксией** (с греч. tachys — быстрый и phylaxis — защита).
- Привыкание приводит к снижению терапевтического эффекта, поэтому требует **увеличения дозы** для поддержания необходимого действия.

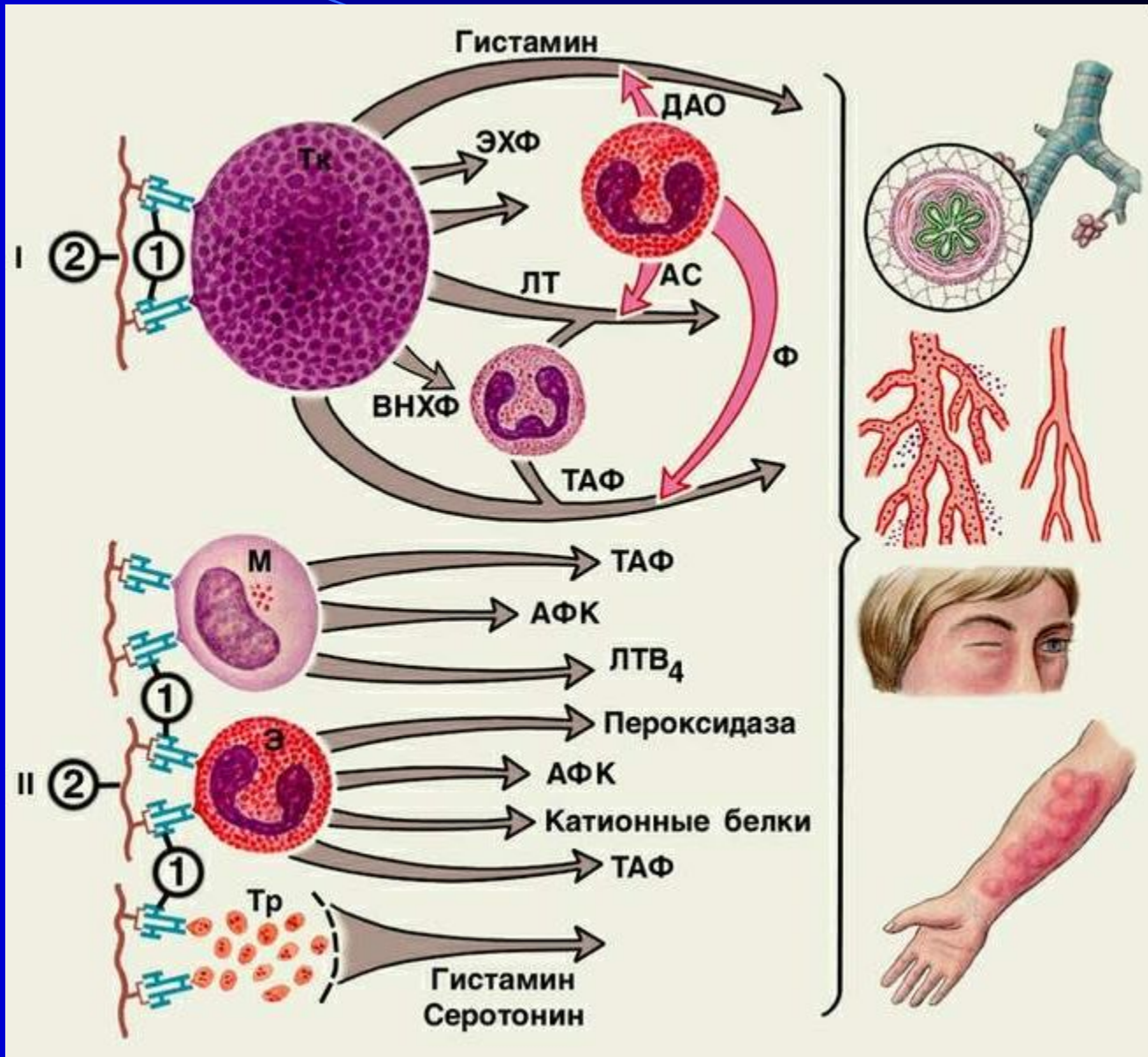
Развитие толерантности может быть связано с выработкой определённых защитных механизмов против данного ЛВ, в результате которых:

- усиливается метаболизм, т.е. скорость разрушения;
- ускоряется выделение ЛВ;
- уменьшается чувствительность рецепторов к ЛВ.

Сенсибилизация (лат. sensibilisatio — чувствительный)

– патологическое **повышение чувствительности** к чужеродному агенту (антигену, точнее – аллергену), связанное с выработкой специфических антител и нарушением иммунного ответа («извращённый иммунитет»).

То есть, механизм сенсибилизации сходен с иммунитетом, но приводит к отрицательным результатам.



- При сенсibilизации возникают разнообразные патологические явления — **аллергия** немедленного и замедленного типа:
- **лёгкие аллергические реакции** (зуд, крапивница, чихание, лихорадка и др.);
- **аллергические реакции средней тяжести** (отёк Квинке, сывороточная болезнь);
- **тяжёлые аллергические реакции** (анафилактический шок).



Рис. 4. Клинические проявления токсико-аллергической реакции

- Могут развиваться хронические заболевания аллергической природы – бронхиальная астма, экзема.

В отличие от обычных побочных явлений сенсibilизация (и аллергия):

- не зависит от химических, физических и фармакологических свойств аллергена;
- не зависит от дозы;
- при последующих контактах с аллергеном усиливается;
- сохраняется в течении всей жизни.

Поэтому при выявлении даже слабых признаков аллергии нужно :

- Немедленно прекратить введение и дальнейший приём препарата;
- Быть готовым оказать срочную противоаллергическую и противошоковую терапию;
- Сообщить лечащему врачу, самому больному или его родственникам;
- Сделать отметку в амбулаторной карте больного.

Для профилактики аллергии нужно :

- Уточнять аллергологический анамнез на наличие аллергий в прошлом, вплоть до опроса родственников;
- Проводить пробу по Безредко А.М.
- Иметь навыки оказания срочной противошоковой терапии.

Идиосинкразия

- К повышенным реакциям относится **идиосинкразия** (греч. *idios* — своеобразный; *synkrasis* — слияние, смешивание), т. е. необычная повышенная, генетически обусловленная, реакция организма при введении медикаментов в малых дозах, связанная с недостаточной активностью некоторых ферментов.
- В отличие от сенсibilизации она не связана с антигенами, поэтому практически неизменчива.

Пристрастие (зависимость)

- – это сильное, иногда непреодолимое требование систематического приема некоторых лекарственных средств и других препаратов, которые вызывают эйфорию (греч. eu – приятно и phero – переносить), для повышения настроения, улучшения самочувствия, а также устранения неприятных ощущений, возникающих после отмены этих средств.

Средства, вызывающие зависимость, можно разделить на такие группы:

- алкоголь-барбитуратовую (спирт этиловый);
- средств, вызывающих галлюцинации;
- средств, полученных из опиума
- и их синтетических заменителей
- и др.

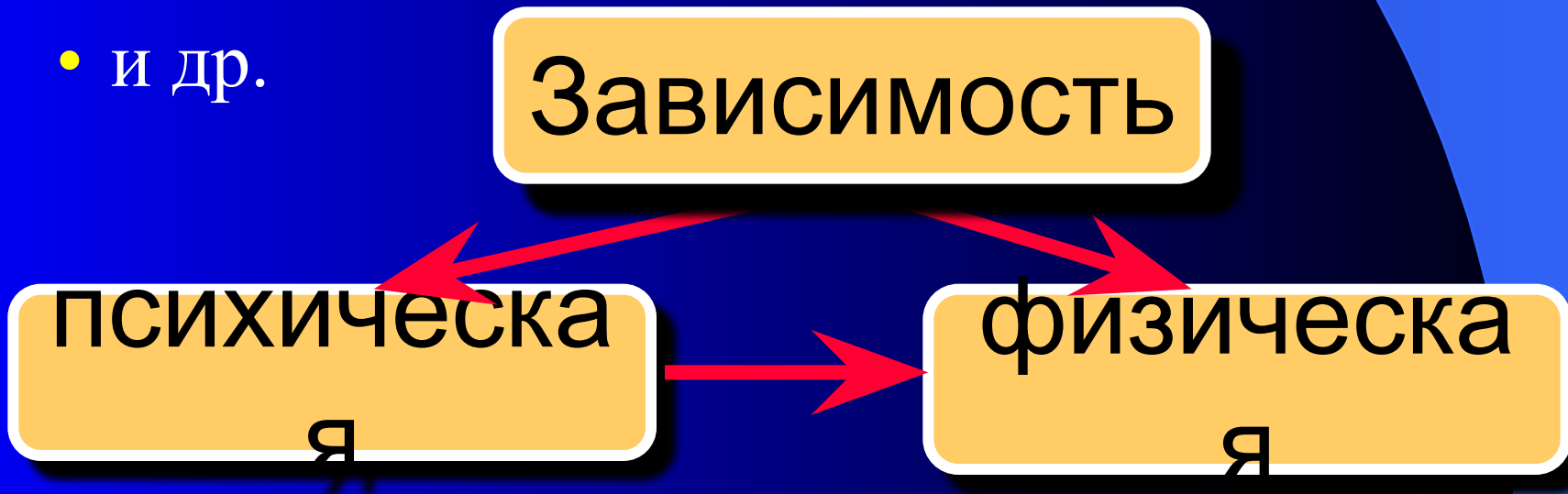
Зависимость

психическая

я

физическая

я



- В соответствии с определением ВОЗ

психическая зависимость

– это «состояние, при котором лекарственное средство вызывает чувство удовлетворения и психического возвышения – состояние эйфории, которое требует периодического или постоянного введения ЛС, для получения чувства удовлетворения, чтобы избежать дискомфорта»

- Прекращение приёма ЛС при психической зависимости ведёт к депрессии, психическому беспокойству, ухудшению самочувствия, но не вызывает серьёзных патологических реакций.
- Однако, это состояние трудно преодолимо и часто приводит к развитию **физической зависимости.**

- При **физической зависимости**, вследствие систематического введения вещество включается в биохимические процессы, происходящие в организме.
- В результате метаболизм и функции тканей изменяются, создается новый, отличающийся от обычного, метаболический гомеостаз.
- В случае прекращения поступления препарата равновесие биохимических процессов нарушается.
- Возникает тяжелое состояние (**абстиненция**) — разнообразные, тяжелые нарушения (возможна смерть), которые проходят только с новым введением вещества.

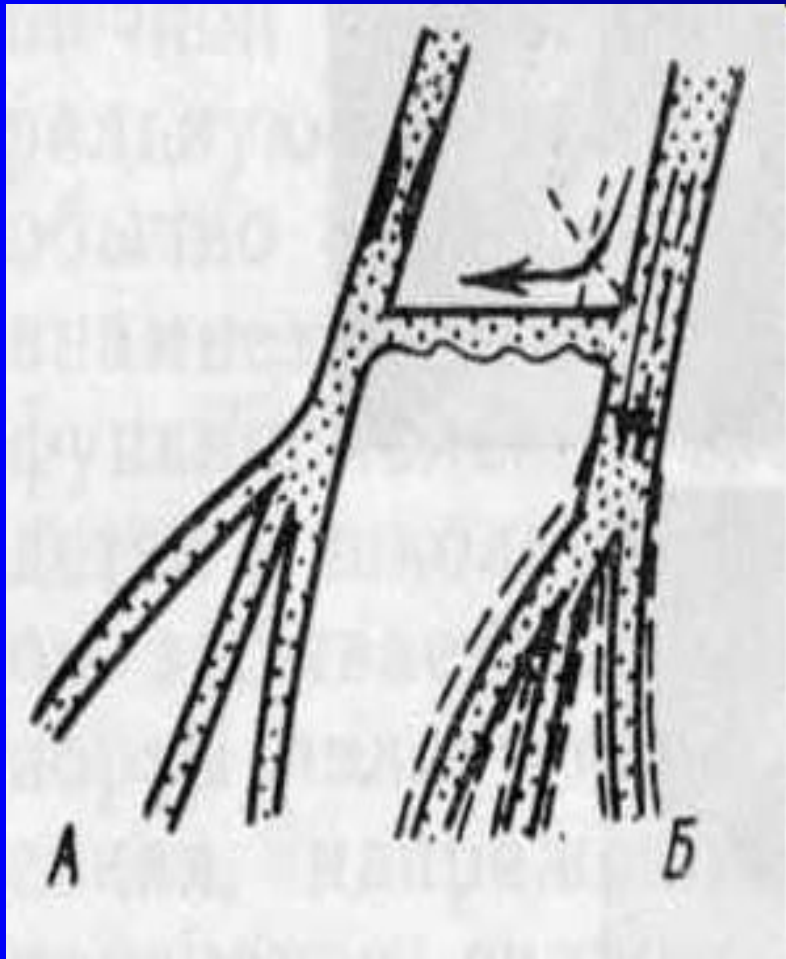
Синдром абстиненции (лат. abstinentia — воздержание; син. синдром отнятия, лишения)

- – комплекс специфических психических и физических нарушений, характерных для определенного наркотического вещества.
- Это, прежде всего, психические расстройства (психоз, галлюцинации, бред), тяжёлая патология сердечно-сосудистой системы, сильнейшие боли (ломка) и др., в тяжёлых случаях – смерть.

Феномен отдачи («рикошета»)

- – резкое возвращение и усиление проявлений заболевания, купированных данным ЛС, при прекращении его действия.
- Например, появление тревоги и других симптомов болезни в промежутках между приемами транквилизаторов, резкое увеличение кислотности желудка при прекращении приёма антацидов, сильные боли в сердце в конце действия нитратов.

Феномен «обкрадывания»



Волнистым контуром изображен коллатеральный сосуд, который в обычных условиях обеспечивает поступление дополнительной крови в зону ишемии (А).

При усилении кровотока через зону Б (прерывистые контуры сосудов и стрелки) кровотока через коллатерали прекращается.

Комбинированное применение лекарственных средств



Виды лекарственного взаимодействия

1. **Фармацевтическое** – происходит вне организма больного, обусловлено физико-химическими реакциями.
2. **Фармакодинамическое** – один лекарственный препарат влияет на реализацию фармакологического эффекта другого препарата.
3. **Физиологическое** – лекарственные препараты оказывают независимое действие на различные органы и ткани, образующие часть одной и той же физиологической системы.
4. **Фармакокинетическое** – под влиянием одного лекарственного препарата изменяется концентрация в крови другого медикамента или его активного метаболита.

Синергизм

(греч. *syn* — вместе; *erg* — работа)

– усиление действия двух или более лекарственных средств при комбинированном применении.

Виды синергизма:

- 1. Суммирование** (аддитивный эффект) – при одновременном применении препаратов их эффект равен простой сумме эффектов компонентов комбинации (например, введение ненаркотических анальгетиков);
- 2. Потенцирование** – эффект комбинации больше суммы эффектов отдельных препаратов (например, аминазин потенцирует действие препаратов для наркоза, что позволяет снизить их дозы)

Антагонизм

(греч. anti — против; agon — борьба)

- – уменьшение или полное устранение эффекта одного лекарственного средства другим при их совместном применении.

- **Различают антагонизм**

- **физический** (адсорбционная активность сорбентов по отношению к токсинам),
- **химический** (взаимодействие кислот и щелочей),
- **функциональный** (взаимодействие холиномиметиков и холиноблокаторов).

Полипрагмазия

– (греч. poly – много, pragma – предмет, вещь или действие)

– одновременное (нередко необоснованное) назначение множества лекарственных средств и лечебных процедур.

Полифармация — одновременное назначение больному нескольких лекарственных средств.

И.П. Павлов, заведующий кафедрой фармакологии в Военно-медицинской академии в 1890–1896 гг., писал:

«...Когда я вижу рецепт, содержащий пропись трех и более лекарств, я думаю: какая темная сила заключена в нем!»

При лечении каждого конкретного больного следует действовать согласно старым заповедям: «*est modus in rebus*» (соблюдай меру) и «*non nocere*» (не навреди).

Виды лекарственной терапии

- Этиотропная
- Патогенетическая
- Симптоматическая
- Профилактическая
- Заместительная